

Zbigniew Zylicz¹, Małgorzata Krajnik²¹Dove House Hospice, Hull, HU8 8DH, Wielka Brytania²Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Hiperalgezia opioidowa jako problem w leczeniu bólu. Mechanizmy powstawania, rozpoznanie i leczenie

Streszczenie

Opioidy od dawna stosuje się w celu łagodzenia bólu. Niekiedy jednak ich podawanie prowadzi do narastania tolerancji na ich działanie. I choć zwykle ten problem rozwiązuje się poprzez zwiększenie dawki opioidu, to jednak takie działanie nie jest skuteczne we wszystkich przypadkach. Czasami dawki leków przeciwbólowych muszą być zwiększane bardzo szybko. Jest to prawdopodobnie spowodowane zmianami w receptorach opioidowych, a także w organizacji i działaniu ośrodkowego układu nerwowego. Zmiany te powodują najczęściej ułatwienie przewodnictwa bólowego, co w mniejszym lub większym stopniu osłabia działanie przeciwbólowe tych samych leków. Dotychczas zidentyfikowano kilka takich mechanizmów, ale niewykluczone, że jest ich więcej. Chodzi tu przede wszystkim o zmiany konformacji receptorów opioidowych, a przez to ich działania z receptorów hamujących na pobudzające. Zarówno po dłuższym stosowaniu opioidów, jak i pod wpływem długotrwałego bólu dochodzi do uaktywnienia układu glutaminergicznego (między innymi receptorów NMDA), do zwiększonej syntezy dynorfiny A w rdzeniu kręgowym i prawdopodobnie w wątrobie, a także do zmiany w organizacji pracy komórek *On-Off* w pniu mózgu. W artykule omówiono sposoby leczenia hiperalgezji opioidowej, które przynajmniej potencjalnie są w stanie znacznie polepszyć skuteczność działania przeciwbólowego opioidów.

Słowa kluczowe: hiperalgezia, opioidy, sensytyzacja, desensytyzacja

Wstęp

Opioidy stosuje się w leczeniu bólu od wielu stuleci. Istnieje jednak sporo zastrzeżeń dotyczących działania przeciwbólowego tych leków. Krytycy podkreślają szczególnie ryzyko rozwoju tolerancji na działanie przeciwbólowe oraz uzależnienie od tych leków. Po podaniu opioidów osobom, które jeszcze nigdy ich nie przyjmowały, zmniejsza się odczuwanie bólu. To zmniejszenie intensywności bólu wiąże się z obecnością opioidów lub ich metabolitów w płynach ustro-

jowych, a siła działania przeciwbólowego zależy od dawki i od stężenia leku w tych płynach. Zaraz jednak po podaniu pierwszej dawki dochodzi do różnych zmian w układzie nerwowym, które mogą spowodować, że lek będzie działał słabiej i konieczne będzie zwiększenie dawki. Zjawisko to nazywa się tolerancją na opioidy.

Dotychczas uważano, że tolerancja na opioidy polega głównie na zmianach oddziaływania opioidów na ich receptory. Przez wiele lat szukano leków o silniejszym działaniu. I tak opracowano wiele

Adres do korespondencji: dr med. Małgorzata Krajnik
Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej CM UMK
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
e-mail: kizoppal@cm.umk.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007, 1, 1, 16–23
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

preparatów opioidowych o większej specyficzności wobec receptorów opioidowych, a także o większym natężeniu działania przeciwbólowego. Leki te nie rozwiązały jednak problemu bólu pooperacyjnego lub przewlekłego, na przykład w przebiegu chorób nowotworowych. Co więcej, uświadomiły nam, że opioidy mogą same powodować ból i, paradoksalnie, im silniejszy lek opioidowy, tym silniejsze jest to działanie. Zjawisko to nazywa się hiperalgezią opioidową (dawna nazwa to ból paradoksalny) i objawia się obniżeniem progu bólowego. Hiperalgezja występuje w wielu sytuacjach klinicznych, takich jak na przykład ból neuropatyczny, jednak w niniejszej pracy autorzy analizują hiperalgezię wywołaną opioidami. Istnienie tej ostatniej podejrzewano od dawna u chorych uzależnionych od opioidów, u których obserwowano większą wrażliwość na ból [1]. Okazało się też, że jeden z bardzo silnych leków opioidowych, remifentanyl, po podaniu okołoperacyjnym powoduje silną analgezię, ale po zaprzestaniu jego podawania obserwuje się nasilenie bólu, co wymaga znowu zastosowania większych dawek opioidów [2, 3]. Prawdopodobnie więc oprócz działania przeciwbólowego (antynocyceptywnego) opioidy są w stanie działać pronocyceptywnie. Takie działanie może być przyczyną uzależnienia od opioidów, ponieważ każda próba przerwania leczenia przeciwbólowego wywołuje nieprzyjemne objawy, między innymi ból, które można znieść tylko następną dawką leku.

W niniejszym artykule autorzy podjęli próbę wytłumaczenia mechanizmów powstawania hiperalgezji opioidowej, zastanowienia się nad znaczeniem tego zjawiska w praktyce klinicznej, a także nad sposobami jej zapobiegania, rozpoznawania i leczenia.

Dane pochodzące z badań nad zwierzętami

Siłę działania przeciwbólowego leków opioidowych od wielu lat badano u szczurów za pomocą tak zwanego *tail-flick-test*, który pozwala ją wykryć, ale nie można na jego podstawie stwierdzić, czy ten sam lek nie powoduje zwiększonej wrażliwości na ból. Dlatego identyfikowano coraz więcej coraz silniejszych opioidów, ale nie zastanawiano się nad ich działaniami niepożądanymi. Dopiero test wycofywania łapki szczura pod wpływem powolnego narastania siły bodźca bólowego [4] zmienił tę sytuację. Używając tego testu, wykazano, że długotrwałe podawanie szczurom morfiny dokanałowo przez 7 dni powoduje progresywne obniżanie się progu bólowego. Podobne wyniki uzyskano w innym teście przy zastosowaniu podskórnego fentanylu [5, 6].

W tym badaniu wykazano, że obniżenie progu bólowego występowało co najmniej przez 5 dni po odstawieniu fentanylu. Podobne wyniki uzyskano po podawaniu heroiny [7]. Te dane wskazują, że długotrwałe stosowanie opioidów powoduje nie tylko zmniejszenie efektu przeciwbólowego, ale także pronocyceptywne działanie, powodujące obniżenie progu bólowego.

Dane kliniczne

Chociaż podobne działanie pronocyceptywne opioidów u ludzi podejrzewano od dawna, potwierdzenie tego przypuszczenia okazało się o wiele bardziej skomplikowane [1]. Chociaż w badaniach klinicznych ustalono niezbicie, że po zaprzestaniu podawania remifentanylu próg odczuwania bólu jest obniżony [8], to jednak Cortinez i wsp. [9] uzyskali w podobnych warunkach zupełnie przeciwstawne rezultaty. Bardzo ciekawe i pouczające są obserwacje dotyczące osób uzależnionych [10], u których obniżony próg bólowy po długim stosowaniu opioidów występuje nawet wiele lat po wyleczeniu z uzależnienia. Klinicznie można zaobserwować, że leczenie bólu u osób, które kiedyś były uzależnione od narkotyków, jest o wiele trudniejsze. U pacjentów z chorobami nowotworowymi dochodzi dodatkowo inny czynnik, jeszcze trudniejszy do zmierzenia, a mianowicie hiperalgezja spowodowana samym nowotworem [11]. Obniżenie progu bólowego interpretowano dotychczas zawsze jako objaw progresji choroby.

Mechanizmy hiperalgezji opioidowej

Dotychczas poznane mechanizmy powstawania hiperalgezji opioidowej można podzielić na dwie grupy. Jedne wiążą się z procesem desensytyzacji (tolerancji farmakologicznej na poziomie oddziaływania leku na receptory opioidowe), drugie — z sensytyzacją, czyli obniżeniem progu bólowego. Ten ostatni prawdopodobnie odgrywa rolę na poziomie organizacji działania całego układu nerwowego, nie tylko jego opioidowego komponentu. Nie wiadomo, jak można klinicznie rozpoznać te mechanizmy, wydaje się jednak, że mogą one występować jednocześnie.

Desensytyzacja receptorów opioidowych

Jedną z najbardziej ciekawych hipotez opracowali w szczególności Crain i Shen [12, 13]. Według tych autorów białka receptorów opioidowych są połączone z białkami Gi/Go [12]. W tej postaci re-

ceptory opioidowe działają na drodze hamowania — połączenie się tych receptorów z agonistą opioidowym powoduje szereg reakcji hamujących, takich jak zahamowanie przewodnictwa bólowego, depresja ośrodka oddechowego, zahamowanie wydzielania śliny, zaparcie, a także senność. Już po pierwszej dawce agonisty opioidowego (u osób wcześniej nieprzyjmujących opioidów) nasila się synteza gangliozydu GM1 w tkance nerwowej. Białko to powoduje odłączenie się białka receptorowego od białka Gi/Go i skojarzenie go z innym białkiem — Gs. W tej postaci receptor aktywowany agonistą opioidowym powoduje pobudzenie, a nie hamowanie niektórych procesów. Może więc dojść do hiperalgezji, pobudzenia oddychania, splątania itp. Nie obserwuje się natomiast nigdy zwiększonego wydzielania śliny czy biegunki. Obecnie nie są znane przyczyny opisanych powyżej zjawisk.

Zamiana przynajmniej części receptorów z hamujących na pobudzające może tłumaczyć takie zjawiska jak tolerancja na opioidy, a także tolerancja na działanie oddechowo-depresyjne opioidów. U chorych przyjmujących przez dłuższy czas opioidy rzadziej obserwuje się depresję oddechową na przykład w wyniku zwiększania dawki.

Wielu lekarzom wydaje się, że zwiększenie dawki opioidu nie tylko poprawi działanie analgetyczne leku, ale także spowoduje senność chorego, a czasem nawet jego zaśnięcie (zagadnienia etyczne związane z takim postępowaniem nie będą przez autorów dyskutowane w niniejszej pracy). Problem polega na tym, że u wielu chorych zamiast senności (efekt hamujący) pojawiają się splątanie i delirium (działanie pobudzające). Pobudzenie chorego zwykle powoduje ponowne zwiększenie dawki z łatwym do przewidzenia skutkami.

Działania pobudzające zależą od syntezy białka GM1. Prawdopodobnie niektóre osoby posiadają więcej kopii genu kodującego syntezę tego białka. U tych chorych można obserwować szybki rozwój tolerancji na opioidy. Inni pacjenci mogą czasami stosować opioid w tej samej dawce przez wiele lat i nie dochodzi u nich do rozwoju tolerancji. Kompleksy receptora opioidowego i białka Gs są 1000-krotnie wrażliwsze na nalokson niż kompleksy w stanie hamującym. Dlatego podjęto próby wybiórczego zahamowania receptorów w stanie pobudzonym ultraniskimi dawkami naloksonu. Zahamowanie aktywności białka GM1 oseltamivirem [14] powoduje ten sam efekt, w wyniku którego zwiększa się efektywność analgetyków, ale może dojść do (przejściowego) zahamowania oddychania. Nieliczne próby kliniczne potwierdziły, że stosowanie ultraniskich dawek naloksonu może zwiększyć działa-

nie przeciwbólowe opioidów, podczas gdy większe dawki naloksonu, hamując zarówno jedno, jak i drugie receptory, powodują zniesienie działania analgetycznego opioidów.

Możliwe, że u niektórych ludzi, u których synteza białka GM1 jest podwyższona, dochodzi do spontanicznego zwiększenia dolegliwości bólowych. Być może także w patogenezie niektórych objawów bólowych uczestniczą również opioidy produkowane w wątrobie. Ich synteza może się zwiększać w takich stanach jak zapalenie wątroby, marskość żółciowa wątroby, przerzuty czy cholestaza. Patologicznie zwiększona synteza endogennych opioidów w zależności od rodzaju może być odpowiedzialna za hiperalgezję, analgezję lub świad cholestatyczny. Wszystkie te trzy stany ulegają odwróceniu po rozpoczęciu leczenia naloksonem. W ośrodkowym układzie nerwowym zidentyfikowano już endogenne peptydy o działaniu antyopioiowym [15], które mogłyby modulować odczuwanie bólu w sposób analogiczny do opisanego powyżej.

Mimo że hipoteza ta jest dobrze udokumentowana i wielu autorów obserwowało działanie analgetyczne ultraniskich dawek naloksonu, nadal istnieje wiele kontrowersji dotyczących znaczenia tego efektu [16, 17]. Być może wiąże się to z różnymi dawkami naloksonu stosowanymi przez autorów. Wydaje się, że przedział, w którym nalokson hamowałby wybiórczo receptory w stanie pobudzenia, może być bardzo wąski. W każdym razie potrzebne są dokładne badania tego interesującego problemu.

Sensytyzacja ośrodkowego układu nerwowego

Niewątpliwie w procesie sensytyzacji ośrodkowego układu nerwowego dużą rolę odgrywają mechanizmy glutaminergiczne. Pobudzenie receptorów N-methyl-D-asparaginianowych (NMDA) powoduje ułatwienie przewodnictwa bólowego, które przez to w znacznym stopniu wymyka się spod kontroli opioidowej [18]. Pobudzenie receptorów NMDA może być efektem działania opioidów, ale może być także niezależne od opioidów. Pobudzenie to może nastąpić zarówno na skutek uszkodzenia układu nerwowego (neuropatie), jak i w następstwie długotrwałego bólu niezwiązanego z takim uszkodzeniem. Tak więc ból neuropatyczny i hiperalgezja opioidowa mogą być pod tym względem podobne i w obu rodzajach bólu można stosować podobne metody leczenia.

Receptory NMDA w stanie niepobudzonym są zablokowane dwuwartościowymi jonami magnezu. Hipomagnezemia może spowodować otwarcie

kanatów NMDA i zwiększenie przewodnictwa bólowego. U pacjentów z hipomagnezmią często stwierdza się zmniejszoną wrażliwość na opioidy. Podanie siarczanu magnezu może przywrócić tę wrażliwość i doprowadzić nawet do zwiększonej toksyczności opioidów. Należy zaznaczyć, że samo długotrwałe leczenie opioidami może doprowadzić do przemieszczenia się jonów magnezowych i przez to — do niedoboru magnezu [19].

Ketamina, która hamuje receptory NMDA, znalazła swoje zastosowanie w zapobieganiu rozwojowi tolerancji na opioidy, leczeniu chorych wymagających podawania bardzo dużych dawek opioidów [20] i w niektórych postaciach bólu neuropatycznego [21]. Istnieją także przypuszczenia, że krótkotrwałe (5–7 dni) leczenie dużymi dawkami parenteralnej ketaminy (tzw. *burst-ketamine*) może doprowadzić do „wyłączenia” na dłuższy czas mechanizmu hiperalgezji. Ten sposób leczenia, o ile jest tolerowany przez chorego, może doprowadzić do zniesienia bólu na kilka tygodni [22]. Dotychczas nie opublikowano kontrolowanych badań klinicznych dotyczących tego mechanizmu.

Dynorfina A

Istnieje wiele dowodów na to, że dynorfina A, produkowana w rdzeniu kręgowym jest odpowiedzialna za zjawisko hiperalgezji opioidowej [23]. Prawdopodobnie wzmacnia ona sensytyzację rdzenia kręgowego, stymulując uwalnianie prostaglandyny PGE₂, która z kolei wzmacnia uwalnianie pobudzających transmiterów w odpowiedzi na bodźce otrzymane z obwodu [24]. Dynorfina A należy do rodziny opioidów endogennych. W stanach bólowych pod wpływem opioidów może być produkowana nie tylko w rdzeniu kręgowym, ale także w wątrobie [25]. Dynorfina A jest uwalniana w rdzeniu kręgowym pod wpływem egzogennych opioidów i długotrwałego bólu. Podwyższone stężenia prodynorfiny, prekursora dynorfiny A, powodują także modulację działania receptorów NMDA [24]. Zwiększenie aktywności pobudzających neuropeptydów nie jest specyficzne dla reakcji na opioidy. Po uszkodzeniu nerwów stwierdza się zwiększoną aktywność takich peptydów, jak wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), dynorfina (DYN), cholecystokinina (CCK) i neuropeptyd Y (NPY). Te dwa stany hiperalgezji opioidowej i bólu neuropatycznego są więc do siebie podobne i można je ze sobą mylić nie tylko pod względem klinicznym, ale także neurobiologicznym.

Zstępująca kontrola impulsów bólowych

W brzuszno-dogłowej części rdzenia przedłużonego (RVM, *rostral ventromedial medulla*) znajdują się neurony zwane *On-Off*. Komórki te są wrażliwe na działanie opioidów [26]. Uaktywnienie tych komórek może doprowadzić do ułatwienia (*facilitation*) przewodzenia bólu drogami wstępującymi [27]. Ułatwienie przewodnictwa bólowego w rdzeniu kręgowym może się odbywać w efekcie stymulacji syntezy drażniących neuropeptydów w rdzeniu kręgowym.

Bardzo mało wiadomo na temat tego, w jaki sposób przedstawione czynniki są ze sobą zintegrowane. Aby to ocenić, potrzebne są długie i wyczerpujące badania. Jednoczesne zahamowanie wszystkich elementów tego systemu powoduje odwrócenie hiperalgezji opioidowej. Z kolei rozwój tolerancji opioidowej mógł być zahamowany tylko surowicą przeciwko dynorfynie A, a nie zmieniał się w wyniku blokowania receptorów NMDA [18]. To sugeruje, że aktywność dynorfiny A wiąże się z powstawaniem tolerancji i ten mechanizm tylko częściowo pokrywa się z mechanizmem obniżenia progu bólowego.

Obraz kliniczny hiperalgezji opioidowej

Od dawna obserwowano zmniejszanie się działania przeciwbólowego leków opioidowych po pewnym okresie ich podawania. Najczęściej na zjawisko to reagowano, zwiększając dawkę opioidu, o ile nie powodował on uciążliwych objawów niepożądanych. W przypadku choroby nowotworowej przyjmuje się najczęściej, że choroba zasadnicza postępuje, co powoduje nasilenie zjawiska nocycepcji. Bardzo rzadko zmniejszanie się działania przeciwbólowego wiąże się z obniżeniem progu bólowego spowodowanym przez same opioidy. Konieczność stałego zwiększania dawki opioidów jest dobrze udokumentowana i stanowi trudny problem w długotrwałym leczeniu bólu.

U chorych, u których dochodzi do hiperalgezji opioidowej, można zaobserwować różne reakcje organizmu na zastosowane opioidy. Podanie dawki ostrej, przebiegającej najczęściej jest skuteczne, podczas gdy zwiększenie dawki regularnej opioidów jest mniej skuteczne lub działa tylko przez krótki czas. Zwykle po 1 lub 2 dniach powstaje pytanie, czy dawkę należy znowu zwiększyć. Innym zagadnieniem jest uogólnienie się bólu. Ból pierwotny, spowodowany nierzadko rozrostem nowotworu, może mieć

charakter zlokalizowany, jednakże jest najczęściej mniej lub bardziej umiejscawiany przez pacjenta. Ten ból najczęściej reaguje na opioidy, a jednocześnie jego charakter się zmienia. Podczas gdy ból pierwotny jest nadal dobrze kontrolowany, powstaje tzw. ból uogólniony, który pacjent często myli z bólem pierwotnym. Niekiedy dochodzi do przeculicy skóry (alodynii). Długotrwałe podawanie morfiny dokanałowo może spowodować powstanie hiperestezji i allodynii u chorych z bólem nowotworowym [28–30]. Podobnie, dokanałowe podawanie sufentanylu może spowodować hiperestezję kończyn dolnych [31].

Obniżenie się progu bólowego można stwierdzić, przeprowadzając próbę lodową (*cold pressor test*). Rękę chorego zanurza się w wodzie z lodem o temperaturze około 0°C. Skrócenie czasu, jaki osoba badana może wytrzymać z ręką w lodzie, świadczy o obniżeniu progu bólowego. Test najczęściej przeprowadza się przed i w czasie leczenia opioidami.

W przypadku tolerancji na opioidy (tzw. tolerancji farmakologicznej) zwiększanie dawki opioidów prowadzi do nasilenia ich działania przeciwbólowego. W takiej sytuacji nie zmienia się charakter bólu, chyba że występują nowe, anatomicznie uzasadnione (np. nowymi przerzutami do kości) bóle.

Strategia postępowania

Przy hiperalgezji opioidowej najlepszym sposobem postępowania jest zmniejszenie dawki opioidu. Czasem chorego trudno do tego przekonać. Istotne znaczenie może mieć w tym przypadku analiza błędów i niedociągnięć. Pominięcie dawki lub omyłkowe pozostawienie plastra z fentanylem na dłużej niż 72 godziny ma przez pewien czas nieznaczny wpływ na nasilenie się objawów bólowych. Najczęściej najpierw nasilają się objawy odstawienia, a nie bólu. Ponieważ u chorego w ciężkim stanie łatwo o pomyłkę, dlatego należy zebrać dokładny wywiad również w tym wypadku.

Tak więc stopniowe zmniejszanie dawki opioidów o 25–30% co 3 dni może się okazać skuteczne.

Hiperalgezję opioidową i tolerancję na opioidy należy odróżnić od oporności niektórych rodzajów bólu na opioidy. Chodzi tu o niektóre bóle neuropatyczne. Jeśli stwierdzi się taki ból lub jeżeli jego istnienie jest prawdopodobne, wskazane jest włączenie koanalgetyków takich jak leki przeciwdrgawkowe, leki przeciwdępresyjne i inne. Ważne, żeby po uzyskaniu odpowiedniego efektu przeciwbólowego tych leków starać się, o ile to możliwe, zmniejszyć dawkę opioidów, aby przez to osłabić ich ewentualne działanie hiperalgetyczne.

W przypadku braku skuteczności opioidów stosuje się zamianę (rotacja lub *switch*) na inny opioid. Najprawdopodobniej hiperalgezja może się rozwinąć w odniesieniu do jednego opioidu, a w odniesieniu do innego — nie (częściowa tolerancja). Wprawdzie po zamianie jednego opioidu na drugi najpierw poprawia się działanie analgetyczne, to jednak tolerancja na ten drugi opioid następuje po jakimś czasie i wymaga ponownej zmiany. W jednym z badań dotyczących skuteczności opioidów wykonano aż siedem zamian leku [32]. Ostatnio opisano inny sposób leczenia polegający na zmniejszeniu dawkowania jednego opioidu i dołączeniu drugiego [30].

Buprenorfina

Prawdopodobnie opioidy mogą się różnić między sobą stopniem, w którym wywołują hiperalgezję lub jej przeciwdziałają. W modelu hiperalgezji wywołanej drażnieniem prądem elektrycznym skóry ludzkiej (u ochotników) wykazano znaczne różnice pomiędzy na przykład silnymi lipofilnymi opioidami, takimi jak fentanyl czy sufentanyl, a ketaminą czy buprenorfiną. Fentanyl i jego pochodne wykazały silne działanie analgetyczne i słabe działanie antyhiperalgetyczne, podczas gdy buprenorfina i ketamina-S — słabsze działanie analgetyczne, a za to silne działanie antyhiperalgetyczne [33]. Brakuje badań klinicznych na ten temat. Prawdopodobnie jednak buprenorfina mogłaby być doskonałym lekiem w przypadkach, w których dochodzi do endogennej hiperopiodemii, to znaczy zjawiska bólowego spowodowanego wzrostem syntezy endogennych opioidów w wątrobie, tak jak to się dzieje na przykład w świądzie cholestatycznym [34]. Przypuszcza się, że wątroba pod wpływem czynników uszkadzających, takich jak cholestaza lub przerzuty do wątroby, jest w stanie produkować patologiczne i klinicznie znamienne stężenia endogennych opioidów. Te opioidy w zależności od ich rodzaju mogą powodować świąd, hipo- lub hiperalgezję [35]. Buprenorfina, dzięki swojemu wysokiemu powinowactwu do receptora (*affinity*) μ , przy słabym jego pobudzaniu (*efficacy*) mogłaby działać podobnie do naloksonu, blokując dostęp do receptorów opioidom endogennym. Takie działanie stwierdzono przy podawaniu buprenorfiny chorym ze świądem pochodzenia wątrobowego [36]. Być może to działanie antyhiperalgetyczne przesądza o szczególnych własnościach tego leku. Na pewno wprowadzone niedawno plastry z buprenorfiną zwiększą zainteresowanie tym lekiem i niedługo zostaną opublikowane nowe, interesujące badania kliniczne. Z dotychczasowych obserwacji nie wynika, aby buprenorfina zastosowana u ludzi wykazywała efekt pułapowy [37].

Ketamina

W przypadku bólów opornych na opioidy do leczenia można dołączyć ketaminę [38]. Mimo pozytywnych doświadczeń z tym lekiem w terapii bólu nowotworowego systematyczna analiza danych nie pozwoliła (jeszcze) na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków [20]. Ketaminę można podawać doustnie razem z morfiną lub innym opioidem [39]. Czasem konieczne jest podanie ketaminy parenteralnie, najczęściej w pompie podskórnej [40]. Interesujące jest opisane niedawno działanie stosunkowo dużych dawek ketaminy podawanych przez kilka dni. Po zaprzestaniu podawania ketaminy obserwuje się często długotrwałe działanie przeciwbólowe, nawet przez kilka tygodni [22].

Siarczan magnezu

Innym sposobem postępowania w przypadku zmniejszonej wrażliwości na opioidy jest podawanie siarczanu magnezu, zwłaszcza gdy istnieje podejrzenie jego niedoboru, a więc u chorych leczonych wcześniej cisplatyną. U tych pacjentów może dojść do uszkodzenia cewek nerkowych i zwiększonej utraty magnezu. Także szybki wzrost guza nowotworowego i długotrwałe biegunki czy zespół krótkiego jelita predysponują do hipomagnezemii. Niestety, magnez bardzo powoli wchłania się z przewodu pokarmowego i dlatego najlepiej jest najpierw podać siarczan magnezu dożylnie we wlewie kroplowym [41]. Stosowanie dawek po kilka gramów dziennie nie jest rzadkością. Podawanie w jednorazowym wstrzyknięciu dożylnym mija się z celem i może być niebezpieczne. Po wyrównaniu stężenia magnezu drogą dożylną można kontynuować podawanie soli magnezu doustnie. Stężenie magnezu w osoczu krwi nie jest miarodajne, gdyż olbrzymia część jonów magnezowych znajduje się w komórkach, a nie w osoczu. Wyrzucenie jonów magnezu z komórek może spowodować jego niedobór, podczas gdy stężenia magnezu w osoczu krwi mogą być normalne albo nawet podwyższone. Niskie stężenia magnezu świadczą najczęściej o jego niedoborze. Bardziej miarodajny jest test retencji magnezu [42]. Choremu podaje się dożylnie ściśle określoną dawkę siarczanu magnezu. Następnie zbiera on mocz z całej doby, w którym oznacza się, ile z podanego magnezu zostało wydalone. Im więcej magnezu zostaje zatrzymane w organizmie, tym większy jest jego niedobór. Chorzy, nawet dobrze odżywieni, podczas stresu i w stanach patologicznych narażeni są na wystąpienie niedoboru magnezu. Należy sobie uświadomić, że nasza dieta w ostatnich 100 latach stała się o wiele bardziej uboga w magnez niż kiedyś. Nie używamy też leków, takich jak środki przeczyszczające

jące albo osłaniające śluzówkę żołądka, zawierające magnez.

Ultraniśne dawki antagonistów opioidowych

Hipoteza, że ultraniśne dawki naloksonu mogłyby polepszyć jakość analgezji opioidowej, a także znieść przynajmniej niektóre działania niepożądane tych leków, jest bardzo interesująca. Przedział dawek, w jakim nalokson mógłby w ten sposób działać, jest prawdopodobnie bardzo wąski i do tego zróżnicowany indywidualnie. Dlatego też ta metoda dotychczas nie uzyskała powszechnej akceptacji. Wielu autorów próbowało stosować to leczenie, ale uzyskane wyniki były sprzeczne [16, 17]. Na podstawie osobistych doświadczeń autorzy mogą dodać, że stosowali nalokson z tego wskazania u wielu chorych, uzyskując różne wyniki, ponieważ prawdopodobnie istniały różnice w osobniczej wrażliwości na podanie tego leku. Ważne jest jednak to, że u niektórych chorych podanie około 3 µg/kg/24 h przynosiło zupełnie nieoczekiwane rezultaty. U pacjentów, u których objawy bólowe były lepiej kontrolowane, dochodziło też do (niewielkiego) zahamowania ośrodka oddechowego. Zniesienie pobudzenia ośrodka oddechowego przez wpływ naloksonu należy do interesujących zjawisk potwierdzających hipotezę „odwróconych” receptorów. Na pewno podawanie naloksonu nie jest równoznaczne z rozwiązaniem problemu trudnego do opanowania bólu. Po pierwsze, po kilku dniach leczenia przy ciągłym podawaniu podskórnym dochodzi zwykle do odczynów miejscowych. Naloksonu nie można podać doustnie, bo jego dostępność biologiczna wynosi 1–3%. Autorom udało się w wielu przypadkach zamienić nalokson na roztwór wodny naltreksonu, silnego, doustnego antagonisty opioidowego charakteryzującego się wysoką dostępnością biologiczną po podaniu doustnym (lek ten jest dostępny tylko w Holandii). I chociaż nadal nie znamy trwałości roztworu wodnego tego leku, wiele osób leczono tym roztworem, raz dziennie, przez kilka tygodni, miesięcy, a nawet lat. Być może w przyszłości zostaną podjęte badania nad tym lub podobnym lekiem uzasadniające celowość takiego działania.

Klonidyna

Klonidyna jest agonistą receptorów α_2 -adrenergicznych, od dawna stosowanym w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Poza własnościami obniżającymi ciśnienie klonidynę od wielu lat podaje się w leczeniu objawów odstawienia opioidów [43]. Jak już wspomniano, podanie opioidów powoduje nie tyl-

ko analgezję, ale także hiperalgezję. Po nagłym zaprzestaniu podawania opioidów może dojść do ujawnienia się właśnie objawów hiperalgezji, które są interpretowane jako objawy z odstawienia. Klonidynę stosuje się od wielu lat jako lek adiuwantowy podawany razem z morfiną dokanałowo [44–47]. Prawdopodobnie klonidynę można także podawać podskórnie jako leczenie adiuwantowe przy szybkim rozwoju tolerancji na opioidy. Tego typu doświadczenia są bardzo ograniczone, jednakże warto przeprowadzenia dalszych badań. Ważne, żeby u chorych leczonych w ten sposób ciśnienie tętnicze było prawidłowe, ponieważ istnieje ryzyko jego nadmiernego obniżenia.

Wnioski

Podanie opioidów w celu leczenia bólu powoduje powstanie zarówno analgezji, jak i hiperalgezji. To drugie zjawisko klinicznie obserwuje się jedynie u nielicznych chorych, ale może wyjaśniać, przynajmniej częściowo, powstanie zależności od opioidów, rozwój szybkiej tolerancji na opioidy i niewrażliwość bólu na opioidy. Istnieje kilka możliwości leczenia hiperalgezji. Jednym z podstawowych warunków jest wyrównanie niedoborów magnezu w organizmie. Jeżeli samo podwyższenie stężenia magnezu za pomocą wlewu dożylnego nie przyniesie efektów, można spróbować podawać ketaminę, małe dawki antagonistów opioidowych i powolny wlew małych dawek klonidyny. Najbardziej skuteczne jest jednak zmniejszenie samej dawki opioidów. Niezwykle obiecujące jest przejście z pełnych agonistów opioidowych na buprenorfinę w plastrach. Buprenorfina wydaje się w tej chwili jedynym lekiem opioidowym, który nie powoduje hiperalgezji. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Angst M.S., Clark J.D. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104: 570–587.
2. Hood D.D., Curry R., Eisenach J.C. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003; 97: 810–815.
3. Angst M.S., Koppert W., Pahl I., Clark D.J., Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003; 106: 49–57.
4. Hargreaves K., Dubner R., Brown F., Flores C., Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 1988; 32: 77–88.
5. Celerier E., Rivat C., Jun Y. i wsp. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000; 92: 465–472.
6. Celerier E., Laulin J., Larcher A., Le Moal M., Simonnet G. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Res* 1999; 847: 18–25.
7. Celerier E., Laulin J.P., Corcuff J.B., Le Moal M., Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process. *J. Neurosci.* 2001; 21: 4074–4080.
8. Guignard B., Bossard A.E., Coste C. i wsp. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93: 409–417.
9. Cortinez L.I., Brandes V., Munoz H.R., Guerrero M.E., Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2001; 87: 866–869.
10. Compton P., Charuvastra V.C., Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts: effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depend.* 2001; 63: 139–146.
11. Cain D.M., Wacnik P.W., Turner M. i wsp. Functional interactions between tumor and peripheral nerve: changes in excitability and morphology of primary afferent fibers in a murine model of cancer pain. *J. Neurosci.* 2001; 21: 9367–9376.
12. Crain S.M., Shen K.F. GM1 ganglioside-induced modulation of opioid receptor-mediated functions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998; 845: 106–125.
13. Shen K.F., Crain S.M. Ultra-low doses of naltrexone or etorphine increase morphine's antinociceptive potency and attenuate tolerance/dependence in mice. *Brain Res.* 1997; 757: 176–190.
14. Crain S.M., Shen K.F. Neuraminidase inhibitor, oseltamivir blocks GM1 ganglioside-regulated excitatory opioid receptor-mediated hyperalgesia, enhances opioid analgesia and attenuates tolerance in mice. *Brain Res.* 2004; 995: 260–266.
15. Harrison L.M., Kastin A.J., Zadina J.E. Opiate tolerance and dependence: receptors, G-proteins, and antioxiates. *Peptides* 1998; 19: 1603–1630.
16. Cepeda S.M., Alvarez H., Morales O., Carr D.B. Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects. *Pain* 2004; 107: 41–46.
17. Cepeda S.M., Africano J.M., Manrique A.M., Frago W., Carr D.B. The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period. *Pain* 2002; 96: 73–79.
18. Trujillo K.A., Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991; 251: 85–87.
19. Fong Y.Y., Walsh O., Wong S.C. Changes in intracellular distribution of potassium, magnesium and calcium in skeletal muscle as a result of chronic morphinization. *Biochem. Pharmacol.* 1972; 21: 673–675.
20. Bell R., Eccleston C., Kalso E. Ketamine as an adjuvant to opioids for cancer pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; CD003351.
21. McQueen A.L., Baroletti S.A. Adjuvant ketamine analgesia for the management of cancer pain. *Ann. Pharmacother.* 2002; 36: 1614–1619.
22. Mercadante S., Villari P., Ferrera P. Burst ketamine to reverse opioid tolerance in cancer pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2003; 25: 302–305.
23. Vanderah T.W., Gardell L.R., Burgess S.E. i wsp. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J. Neurosci.* 2000; 20: 7074–7079.

24. Koetzner L., Hua X.Y., Lai J., Porreca F., Yaksh T. Non-opioid actions of intrathecal dynorphin evoke spinal excitatory amino acid and prostaglandin E2 release mediated by cyclooxygenase-1 and -2. *J. Neurosci.* 2004; 24: 1451–1458.
25. Kaiser M.J., Tieggs G., Neuhuber W.L. Close apposition of dynorphin-positive nerve fibres to lymphocytes in the liver suggests opioidergic neuroimmunomodulation. *Histochem. Cell. Biol* 2003; 120: 213–221.
26. Barbaro N.M., Heinricher M.M., Fields H.L. Putative pain modulating neurons in the rostral ventral medulla: reflex-related activity predicts effects of morphine. *Brain Res.* 1986; 366: 203–210.
27. Morgan M.M., Heinricher M.M., Fields H.L. Circuitry linking opioid-sensitive nociceptive modulatory systems in periaqueductal gray and spinal cord with rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 1992; 47: 863–871.
28. Ali N.M. Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine. *Anesthesiology* 1986; 65: 449.
29. Arner S., Rawal N., Gustafsson L.L. Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids — a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1988; 32: 253–259.
30. Mercadante S., Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat. Rev.* 2006; 32: 304–415.
31. Devulder J. Hyperalgesia induced by high-dose intrathecal sufentanil in neuropathic pain. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1997; 9: 146–148.
32. Fallon M. Opioid rotation: does it have a role? *Palliat. Med.* 1997; 11: 177–178.
33. Koppert W., Ihmsen H., Korber N. i wsp. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118: 15–22.
34. Bergasa N.V. Treatment of the Pruritus of Cholestasis. *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* 2004; 7: 501–508.
35. Thornton J.R., Losowsky M.S. Opioid peptides and primary biliary cirrhosis. *BMJ* 1988; 297: 1501–1504.
36. Juby L.D., Wong V.S., Losowsky M.S. Buprenorphine and hepatic pruritus. *Br. J. Clin. Pract.* 1994; 48: 331.
37. Mercadante S., Ferrera P., Villari P. Is there a ceiling effect of transdermal buprenorphine? Preliminary data in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006.
38. Kotlinska-Lemieszek A., Luczak J. Subanesthetic ketamine: an essential adjuvant for intractable cancer pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 2004; 28: 100–102.
39. Benitez-Rosario M.A., Feria M., Salinas-Martin A., Martinez-Castillo L.P., Martin-Ortega J.J. A retrospective comparison of the dose ratio between subcutaneous and oral ketamine. *J. Pain Symptom. Manage.* 2003; 25: 400–402.
40. Bell R.F. Low-dose subcutaneous ketamine infusion and morphine tolerance. *Pain* 1999; 83: 101–103.
41. Brink E.J., Beynen A.C. Nutrition and magnesium absorption: a review. *Prog. Food Nutr. Sci.* 1992; 16: 125–162.
42. Gullestad L., Dolva L.O., Waage A., Falch D., Fagerthun H., Kjekshus J. Magnesium deficiency diagnosed by an intravenous loading test. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1992; 52: 245–253.
43. Gowing L., Farrell M., Ali R., White J. Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; CD002024.
44. Dobrydnjov I., Axelsson K., Thorn S.E. i wsp. Clonidine combined with small-dose bupivacaine during spinal anesthesia for inguinal herniorrhaphy: a randomized double-blinded study. *Anesth. Analg.* 2003; 96: 1496–1503.
45. Sites B.D., Beach M., Biggs R. i wsp. Intrathecal clonidine added to a bupivacaine-morphine spinal anesthetic improves postoperative analgesia for total knee arthroplasty. *Anesth. Analg.* 2003; 96: 1083–1088, table of contents.
46. Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997; 73: 123–139.
47. Tumber P.S., Fitzgibbon D.R. The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 1998; 78: 217–220.